

A35

⑤1

Int. Cl.:

A 61 k, 9/00

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

⑤2

Deutsche Kl.: 30 h, 9/02

⑩

⑪

⑫

⑬

⑭

Offenlegungsschrift 2 415 490

Aktenzeichen: P 24 15 490.3

Anmeldetag: 30. März 1974

Offenlegungstag: 10. Oktober 1974

Ausstellungspriorität: —

③0

Unionspriorität

③2

Datum: 2. April 1973

③3

Land: Japan

③1

Aktenzeichen: 48-36638

⑤4

Bezeichnung: Überzugsmischung für feste Arzneimittel

⑥1

Zusatz zu: —

⑥2

Ausscheidung aus: —

⑦1

Anmelder: Shinetsu Chemical Co., Tokio

Vertreter gem. § 16 PatG: May, H.U., Dipl.-Chem. Dr., Pat.-Anw., 8000 München

⑦2

Als Erfinder benannt: Ohno, Shigeru, Kamakura, Kanagawa; Hoshi, Noboru, Tokorozawa; Sekigawa, Fujio, Yono; Saitama (Japan)

DT 2415490

2415490

PATENTANWALT
DR. HANS ULRICH MAY
D 8 MUNOHN 2, OTTOSTRASSE 1a
TELEGRAMME: MAYPATENT MUNOHN
TELEFON (0811) 598682

S-19-P-34/1270
GPA 183

München, 30. März 1974
Dr.M./cs

Shinetsu Chemical Company, in Tokio/Japan

Überzugsmischung für feste Arzneimittel

Kurze Zusammenfassung (Abstract) der Erfindung

Die Erfindung betrifft eine Überzugsmischung für feste Arzneimittel, welche 30 - 70 Gewichtsprozent eines darmlöslichen Cellulosederivats, welches eine Monoesterbindung mit einer mehrbasischen Säure enthält, wie Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, und 70 bis 30 Gewichtsprozent eines in Verdauungsflüssigkeiten unlöslichen Cellulosederivats, wie Äthylcellulose, enthält. Durch die Verwendung dieser Mischung als Überzug für feste Arzneimittel kann die Geschwindigkeit der allmählichen Freisetzung der aktiven Bestandteile des Arzneimittels in den Verdauungstrakten eingestellt werden.

Stand der Technik und Beschreibung der Erfindung

Die Erfindung betrifft Überzugsmischungen für feste Arzneimittel, die besonders geeignet sind zur Herstellung von darmlöslichen Arzneimitteln, welche die medizinischen Bestandteile allmählich in den Verdauungskanälen mit geregelter Geschwindigkeit abgeben.

Arzneimittel, die eine Langzeitwirkung haben, indem sie medizinisch wirksame Bestandteile allmählich in Verdauungskanälen abgeben, sind bisher beispielsweise hergestellt worden nach einem Verfahren, wo-

409841/1031

2415490

- 2 -

bei ein wasserunlösliches Material, wie Wachs, eine synthetische hochmolekulare Verbindung und ein höherer aliphatischer Alkohol in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst werden, zu der Lösung ein Arzneimittel, ein Excipient, ein Farbstoff und andere zweckmäßige Zusätze gegeben werden, die Mischung geknetet und dann granuliert wird, wobei gegebenenfalls den Körnern ein Gleitmittel beigegeben wird und sie zu Tabletten geformt werden. Bei diesem üblichen Verfahren wird die erhaltene Arzneimittelzubereitung jedoch außerordentlich massig, da eine große Menge von wasserunlöslichem Material eingearbeitet wird. Da einige der wasserunlöslichen Stoffe stark klebrig sind, ist es oft schwierig, das Mischen überhaupt durchzuführen, und in einem solchen Fall können überzogene Arzneimittel nicht bequem im technischen Maßstab hergestellt werden. Ferner führt die geringste Veränderung der Menge des zugefügten wasserunlöslichen Materials zu einer großen Veränderung der zur Freisetzung der aktiven Bestandteile erforderlichen Zeit. Außer diesen Nachteilen haben die so hergestellten Arzneizubereitungen noch den Nachteil, daß die medizinisch wirksamen Bestandteile auch im Magen allmählich freigesetzt werden, so daß diese Zubereitungsart nicht für Arzneimittel geeignet ist, die im Darm löslich sein sollen. Es ist ferner ein Verfahren zur Herstellung von festen Arzneizubereitungen, welche aktive Bestandteile allmählich abgeben, bekannt, wonach feste Arzneimittel mit einer Überzugsmischung beschichtet werden, die ein Filmbildendes Material, das in Verdauungsflüssigkeiten (Magensaft und Darmflüssigkeiten) kaum löslich ist, und ein Material, welches in den Verdauungsflüssigkeiten leicht löslich ist, enthält. Nach diesem Verfahren wird das in Verdauungsflüssigkeiten leicht lösliche Material in einer Menge von etwa 5 bis etwa 30 Gewichts-% bezogen auf die gesamte Überzugsmischung

409841/1031

2415490

- 3 -

eingesetzt. Wenn man nach diesem bekannten Verfahren unter Verwendung eines in sowohl Magensaft als auch Darmflüssigkeiten kaum löslichen filmbildenden Materials und eines anderen, in Darmflüssigkeit löslichen, jedoch im Magensaft kaum löslichen Materials darmlösliche Arzneizubereitungen herstellt, die medizinisch wirksame Bestandteile allmählich abgeben können, zeigen die erhaltenen überzogenen festen Arzneizubereitungen den Nachteil, daß nicht alle in den überzogenen Zubereitungen enthaltenen wirksamen Bestandteile vollständig freigesetzt werden können, während sich die Zubereitung in den Verdauungskanälen befindet, da die zur Freisetzung der medizinisch wirksamen Bestandteile im Darmbereich erforderliche Zeit außerordentlich lang ist. Man kann daher nach diesem bekannten Verfahren keine darmlöslichen festen Arzneimittel mit guten Eigenschaften einer allmählichen Freisetzung der wirksamen Bestandteile erhalten.

Aus dem US-PS 2 887 440 ist bekannt, daß eine Mischung von Äthylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulose als ein darmlöslicher Überzug benutzt werden kann, und daß bei einer solchen Benutzung die Geschwindigkeit der Freisetzung der medizinisch wirksamen Bestandteile leicht eingestellt werden kann. Da jedoch die in der Mischung enthaltene Hydroxypropylmethylcellulose sowohl im Magensaft als auch in Darmflüssigkeiten leicht löslich ist, wird bei dem Arzneimittel mit einem Überzug aus der erwähnten Mischung ein Teil des Überzugsfilms bereits im Magen herausgelöst, wodurch auch aktive Bestandteile im Magen gelöst werden. Da außerdem der Magensaft durch den teilweise aufgelösten Überzugsfilm in die Arzneizubereitung eindringt, besteht die Gefahr, daß gegenüber dem Magensaft empfindliche medizinische Bestandteile zersetzt werden. Tatsächlich kann man nach diesem Verfahren keine darmlöslich beschichteten Arzneizubereitungen mit guten Eigenschaften der allmählichen Freiset-

409841/1031

2415490

- 4 -

zung der medizinischen Bestandteile erhalten.

Der Erfindung liegt in erster Linie die Aufgabe zugrunde, Überzugsmittel für feste Arzneimittel zu schaffen, besonders Überzugsmischungen, die zur Herstellung von darmlöslichen festen Arzneimitteln geeignet sind, welche medizinisch wirksame Bestandteile allmählich freisetzen können, wobei die Überzugsmischung einen Überzug liefern soll, der sich im Magensaft nicht löst und diesen nicht durchdringen läßt, während sich der Überzug in der Darmflüssigkeit mit geeigneter Geschwindigkeit löst.

Es wurde nun aufgrund eingehender Untersuchungen gefunden, daß beim Überziehen von festen Arzneimitteln mit einer Mischung eines darmlöslichen Cellulosederivats mit Monoesterbindungen mit einer mehrbasischen Säure und eines in Verdauungsflüssigkeit unlöslichen Cellulosederivats, wenn der Gehalt an darmlöslicher Komponente in der Mischung wenigstens 30 %, vorzugsweise wenigstens 40 % beträgt, nach der Auflösung der darmlöslichen Komponente der Überzugsschicht im Darm ein halbdurchlässiger Film ungelöst zurückbleibt, der sehr wirksam ist, um die Geschwindigkeit der Freisetzung der in der Masse des Arzneimittels enthaltene medizinischen Bestandteile zu regeln, und daß wenn der Gehalt der darmlöslichen Komponente 70 % übersteigt, die Gefahr besteht, daß der gesamte Film im Darm zerfällt, so daß der Gehalt der Überzugsmischung an darmlöslicher Komponente nicht über 70 %, vorzugsweise nicht über 60 % betragen sollte.

Erfindungsgemäß wird daher zur Lösung der gestellten Aufgabe eine Überzugsmischung für ein festes Arzneimittel vorgeschlagen, welche

- (1) ein darmlösliches Cellulosederivat mit Monoesterbindungen mit einer mehrbasischen Säure und
- (2) ein in Verdauungsflüssigkeit un-

409841/1031

2415490

- 5 -

lösliches Cellulosederivat enthält, wobei das Mischungsverhältnis der Komponente (1) mit der Komponente (2) 30 bis 70 Gewichts-% zu 70 - 30 Gewichts-% beträgt.

Die darmlöslichen Cellulosederivate mit Monoesterbindungen mit einer mehrbasischen Säure, die erfindungsgemäß verwendet werden, haben eine Struktur, in der eine der Säuregruppen der mehrbasischen Säure mit der Hydroxylgruppe der Cellulose unter Bildung einer Esterbindung verbunden ist, und diese Cellulosederivate zeichnen sich dadurch aus, daß sie in organischen Lösungsmitteln und Darmflüssigkeit löslich, jedoch in Wasser und Magensaft unlöslich sind.

Soweit solche Löslichkeitseigenschaften vorliegen, kommt es auf die Art der zu verwendenden mehrbasischen Säure nicht besonders an. So werden als darmlösliche Cellulosederivate, die erfindungsgemäß verwendbar sind und die obigen Löslichkeitsanforderungen erfüllen, Monoester von mehrbasischen Säuren wie Celluloseäther, Celluloseester und Celluloseäther-Ester ausgewählt, in denen ein Teil der oder alle Hydroxylgruppen des Cellulosegerüsts substituiert sind. Als mehrbasische Säuren seien erwähnt beispielsweise Phthalsäure, Bernsteinsäure, Hexahydrophthalsäure, Trimellitsäure usw. Cellulosederivate, die Monoesterbindungen mit mehrbasischen Säuren der erwähnten Art aufweisen, können durch Umsetzung mit einem Anhydrid der mehrbasischen Säure als Reaktionspartner nach bekannten Methoden hergestellt werden.

Beispiele solcher darmlöslichen Cellulosederivate mit Monoesterbindungen sind im folgenden mit Angabe der Art und Anteile der Substituenten besonders aufgeführt:

a) Hydroxypropylmethylcellulosephthalat:

2-Hydroxypropoxylgruppe ($C_3H_7O_2$): 4 - 10 Gewichts-%

409841/1031

2415490

- 6 -

Methoxylgruppe (CH_3O): 18 - 25 Gewichts-%

o-Carboxybenzoylgruppe ($\text{C}_8\text{H}_5\text{O}_3$): 20 - 35 Gewichts-%

b) Celluloseacetatphthalat:

Acetylgruppe ($\text{C}_2\text{H}_3\text{O}$): 19 - 23,5 Gewichts-%

o-Carboxybenzoylgruppe ($\text{C}_8\text{H}_5\text{O}_3$): 30 - 36 Gewichts-%

c) Äthylcellulosephthalat:

Äthoxylgruppe ($\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$): 30 - 40 Gewichts-%

o-Carboxybenzoylgruppe ($\text{HOOC}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}$): 25-30 Gewichts-%

d) Hydroxypropylmethylcellulosesuccinat:

2-Hydroxypropoxylgruppe ($\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_2$): 5 - 10 Gewichts-%

Methoxylgruppe (CH_3O): 20 - 24 Gewichts-%

Succinylgruppe ($\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_3$): 20 - 28 Gewichts-%

e) Celluloseacetatsuccinat:

Acetylgruppe ($\text{C}_2\text{H}_3\text{O}$): 20 - 28 Gewichts-%

Succinylgruppe ($\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_3$): 18 - 28 Gewichts-%

f) Hydroxypropylmethylcellulosehexahydrophthalat:

2-Hydroxypropylgruppe ($\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_2$): 4 - 9 Gewichts-%

Methoxylgruppe (CH_3O): 17 - 21 Gewichts-%

Hexahydrophthalylgruppe ($\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_3$): 30 - 40 Gewichts-%

g) Celluloseacetathexahydrophthalat:

Acetylgruppe ($\text{C}_2\text{H}_3\text{O}$): 18 - 24 Gewichts-%

Hexahydrophthalylgruppe ($\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_3$): 30 - 38 Gewichts-%

h) Hydroxypropylmethylcellulosetrimellitat:

2-Hydroxypropoxylgruppe ($\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_2$): 5 - 9 Gewichts-%

Methoxylgruppe (CH_3O): 18 - 22 Gewichts-%

Trimellitylgruppe ($\text{C}_7\text{H}_5\text{O}_5$): 26 - 33 Gewichts-%

409841/1031

2415490

- 7 -

Zu den erfindungsgemäß verwendbaren in Verdauungsflüssigkeit unlöslichen Cellulosederivaten gehören solche mit einem Cellulosegerüst, die in organischen Lösungsmitteln löslich, jedoch sowohl in Magensaft als auch in Darmflüssigkeit unlöslich sind. Soweit die Cellulosederivate solche Lösungseigenschaften zeigen, kommt es auf die Art der Substituenten am Cellulosegerüst nicht besonders an. Demgemäß werden die erfindungsgemäß zu verwendenden, in Verdauungsflüssigkeit unlöslichen Cellulosederivate mit der erwähnten Löslichkeitseigenschaft ausgewählt aus Celluloseäthern, Celluloseestern und Celluloseäther-Estern, worin ein Teil oder alle der Hydroxylgruppen des Cellulosegerüsts substituiert sind. Im Hinblick auf die Bedingung, daß die Cellulosederivate sowohl im Magensaft als auch in Darmflüssigkeit löslich sein sollen, werden Cellulosederivate mit einer kleinen Zahl von hydrophilen Substituenten bevorzugt. Besondere Beispiele der erfindungsgemäß zu verwendenden, in Verdauungsflüssigkeit unlöslichen Cellulosederivate sind:

i) Äthylcellulose:

Äthoxylgruppe (C_2H_5O): 44 - 51 Gewichts-%

j) Acetylcellulose:

gebundene Essigsäuregruppe ($C_2H_4O_2$): 52 - 62 Gewichts-%

k) Nitrocellulose:

Stickstoffgehalt (N): 10,5 - 12,5 Gewichts-%

l) Celluloseacetatbutyrat:

Acetylgruppe (C_2H_3O): 6 - 30 Gewichts-%Butyrylgruppe (C_4H_7O): 15 - 50 Gewichts-%

m) Celluloseacetatpropionat:

Propionylgruppe (C_3H_5O): 50 - 58 Gewichts-%Acetylgruppe (C_2H_3O): 5 - 15 Gewichts-%

409841/1031

Für die Erfindung ist es unbedingt erforderlich, wenigstens ein darmlösliches Cellulosederivat und wenigstens ein in Verdauungsflüssigkeit unlösliches Cellulosederivat in Kombination miteinander zu verwenden. Falls eine oder beide der zwei Komponenten aus Vinylpolymeren und Acrylpolymeren gewählt sind, kann man den Zweck der Erfindung nicht erreichen. Da die erfindungsgemäß zu verwenden oben angegebenen in Verdauungsflüssigkeit unlöslichen Cellulosederivate keine der für das Beschichtungsverfahren nachteiligen Eigenschaften, wie Klebrigkeit und Fadenziehen, zeigen, kann man einen homogenen Überzug erhalten, der nach dem Herauslösen des darmlöslichen Cellulosederivats einen so homogenen halbdurchlässigen Film zurückläßt, daß die Zeit für die Freisetzung von medizinischen Bestandteilen genau eingestellt werden kann. Wenn man andererseits als eine der Komponenten des Überzugsmittels das Vinyl- oder Acrylpolymer verwendet, verläuft das Überziehverfahren schwierig und der Überzugsfilm zerfällt, wenn die darmlösliche Komponente sich in der Darmflüssigkeit auflöst, so daß wiederum der Zweck der Erfindung nicht erreicht werden kann. Als Grund dafür wird angenommen, daß aus einer Mischung von in ihrer Struktur unterschiedlichen hochmolekularen Substanzen kein homogener und zäher Film gebildet werden kann.

Überzugsverfahren mit der erfindungsgemäßen Überzugsmischung können nach üblichen Methoden durchgeführt werden. Beispielsweise werden die aus den beiden Gruppen ausgewählten Cellulosederivate in einem Lösungsmittelgemisch gelöst, das aus wenigstens einem Lösungsmittel der Gruppe Methylenchlorid, Aceton und Äthylacetat und wenigstens einem aus der Gruppe Methanol, Äthanol und Isopropanol besteht. Die erhaltene Lösung wird, falls nötig mit einem Farbstoff, einem Abdeckmittel, einem Weichmacher, einem Geschmacksstoff und

409841/1031

2415490

- 9 -

anderen Zusätzen versetzt, und die erhaltene Mischung wird nach einem bekannten Verfahren, wie Pfannenbeschichtung und Wirbelbettbeschichtung, auf die Arzneimittel aufgebracht. Die Mengen der aufzubringenden Cellulosederivatmischungen hängen von den gewünschten Eigenschaften der als Endprodukte erhaltenen Arzneimittelzubereitungen und der gewünschten Dauer der medizinischen Wirksamkeit ab, betragen jedoch vorzugsweise 5 - 50 Gewichts-% bezogen auf das Gewicht der festen Arzneimittel vor dem Überziehen im Fall von Körnern, und 3 - 30 Gewichts-% im Fall von Tabletten und Pillen. Falls die Menge der Cellulosederivatmischung kleiner als die angegebene Menge ist, ist das überzogene Arzneimittel gegen Magensaft nicht genügend beständig, und es treten unerwünschte Erscheinungen, wie Zerfall des Überzugs und Freisetzung der medizinisch wirksamen Bestandteile im Magen auf. Die Verwendung der Cellulosederivatmischung in einer den obigen Bereich übersteigenden Menge würde die Geschwindigkeit der Freisetzung der medizinisch wirksamen Bestandteile zu stark herabsetzen und ist unwirtschaftlich. Erfindungsgemäß kann ein bekanntes Verfahren benutzt werden, wobei mehrere Arten von überzogenen Körnern, die sich hinsichtlich der Zusammensetzung und Menge der Überzugsmischung unterscheiden, eingekapselt werden. Es ist auch möglich, daß überzogene Körner zusammen mit einem Excipienten, einem Sprengmittel, einem Gleitmittel oder Farbmittel, falls nötig, in Tabletten eingearbeitet werden. Weiterhin können gegebenenfalls so gebildete Tabletten mit Zucker überzogen werden.

Die Geschwindigkeit der Freisetzung der medizinisch wirksamen Bestandteile aus einer mit der erfindungsgemäßen Überzugsmischung überzogenen Arzneizubereitung kann eingestellt werden durch Veränderung des Mischungsverhältnisses der darmlöslichen Cellulosederivatkomponente und der in Verdauungsflüssigkeit unlöslichen Cellu-

409841/1031

losederivatkomponente. Diese Geschwindigkeit kann auch durch Veränderung in der Überzugsdicke eingestellt werden. Im allgemeinen führt ein größerer Gehalt an darmlöslicher Cellulosederivatkomponente zu einer kürzeren Freisetzungszeit der aktiven Bestandteile.

Die erfindungsgemäße Überzugsmischung wurde in folgenden als Beispiele angegebenen Fällen höchstwirksam aufgebracht:

1. Kaliumchlorid reizt den Magen und verursacht manchmal Magenbeschwerden. Weiterhin hat Kaliumchlorid Nebenwirkungen, wie Gefäßschmerzen, wenn eine große Menge davon rasch im Körper absorbiert wird. Es ist schwierig eine gleichbleibende Konzentration von Kaliumchlorid im Blut aufrecht zu erhalten, da es rasch durch die Nieren ausgeschieden wird. Entsprechend sollten im Fall von Patienten, die eine dauernde Versorgung mit Kalium benötigen, Kaliumchloridtabletten darmlöslich sein und das Kaliumchlorid allmählich im Darm freisetzen. Die erfindungsgemäße Überzugsmischung ist wirksam zur Herstellung von darmlöslichen Kaliumchloridarzneizubereitungen mit Langzeitwirkung (allmählicher Freisetzung).

2. Bekanntlich hat Acetylsalicylsäure eine magenreizende Wirkung und verursacht Magenbeschwerden und andere Nebenwirkungen. Weiterhin zeigt die Acetylsalicylsäure die unerwünschte Eigenschaft, daß sie nach Absorption in den Körper aus dem Darmkanal sehr rasch vom Körper wieder ausgeschieden wird. Um daher eine gewünschte Konzentration im Blut aufrechtzuerhalten, soll die Acetylsalicylsäure in Form einer darmlöslichen Arzneizubereitung den Wirkbestandteil allmählich abgeben. Für diesen Zweck kann die erfindungsgemäße Überzugsmischung wirksam verwendet werden.

Die Erfindung wird im folgenden weiter erläutert durch Beispiele, in denen die "Teile" alle Gewichtsteile sind.

409841/1031

2415490

- 11 -

Beispiel 1

Es werden Tabletten mit Kaliumchlorid als wirksamen Bestandteil hergestellt und mit erfindungsgemäßen Überzugsmischungen und zum Vergleich mit anderen Überzugsmischungen beschichtet. Die erhaltenen überzogenen Tabletten werden dann bezüglich der Auflösungsgeschwindigkeit des Kaliumchlorids in einer Verdauungsflüssigkeit miteinander verglichen.

15 Teile einer 8-%-igen Lösung werden zu 100 Teilen gepulvertem Kaliumchlorid gegeben, und die Mischung wird mit einem Henschel-Mischer genügend geknetet und granuliert, indem man sie durch ein Sieb mit 0,84 mm Maschenweite (Nr. 20 US-Standard) drückt. Das granuliert Produkt wird bei Raumtemperatur 24 Stunden an der Luft getrocknet. Die erhaltenen Körner werden mit 0,5 Teilen Kaliumstearat versetzt und mittels einer rotierenden Tablettiermaschine zu Tabletten mit einem Durchmesser von 9 mm und einem Gewicht von 350 mg pro Tablette gepreßt. Dann werden 1 kg der so erhaltenen Tabletten in eine Kesselbeschichtungsmaschine gefüllt und mit einer Überzugslösung wie in Tabelle 1 angegeben nach der Luftsprühmethode beschichtet, um beschichtete Kaliumchloridtabletten herzustellen, die pro Tablette 25 mg Überzug aufweisen.

409841/1031

2415490

TABELLE 1

Bestandteile		Beschichtungslösung (Gewichtsteile)			
		<u>A(Vergleich)</u>	<u>B(Erfindung)</u>	<u>C(Erfindung)</u>	<u>D(Vergleich)</u> <u>E(Vergleich)</u>
4098411031	Hydroxylpropylmethylcellulose-phthalat (Qual. HP-55; Hersteller Shinetsu Chemical Co.)				
	Hydroxylpropoxylgruppe 6,8 Gew.%	20	40	60	80
	Methoxylgruppe 19,7 Gew.%				
	Carboxybenzoxylgruppe 33,8 Gew.%				
4098411031	Äthylcellulose (Qual. STD-10 der Dow Chemical Co.)	80	60	40	20
	Äthoxylgruppe 49,2 Gew.%				50
4098411031	Hydroxylpropylmethylcellulose (Qual. TC-5 der Shinetsu Chemical Co.)				
	Hydroxylpropylgruppe 9,2 Gew.%				50
4098411031	Methoxylgruppe 29,3 Gew.%				
	Methylenchlorid	450	450	450	450
4098411031	Äthanol	450	450	450	450

2415490

- 13 -

Die so erhaltenen überzogenen Tabletten wurden nach der in National Formulary (NF) XIII angegebenen Vorschrift Auflösungstestmethode II getestet. In diesem Werk nicht besonders angegebene Verfahren wurden wie folgt durchgeführt:

Eine überzogene Tablette wurde in jedes von 6 Reagenzgläsern des Korbgestells gegeben, und die Vorrichtung wurde eine Stunde lang unter Verwendung von 800 ml simuliertem Magensaft als Auflösungsflüssigkeit bei $37 \pm 2^\circ\text{C}$ betrieben. Dann wurde der simulierte Magensaft durch simulierte Darmflüssigkeit ersetzt und das Verfahren in gleicher Weise 5 Stunden lang fortgesetzt. Während der Prüfung wurden periodisch 5 ml der Auflösungslösung abgenommen und deren Chlorgehalt bestimmt, um das Verhältnis der Lösung des Kaliumchlorids aus der Tablette zu bestimmen. Die Chloridbestimmung wurde nach der Methode von Mohr durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 angegeben.

409841/1031

2415490

TABELLE 2

Verhältnis (%) des aus der überzogenen Tablette abgegebenen Kaliumchlorids

Gesamtbehandlungszeit (Std)

Auflöseflüssigkeit

	<u>A(Vergleich)</u>	<u>B(Erfindung)</u>	<u>C(Erfindung)</u>	<u>D(Vergleich)</u>	<u>E(Vergleich)</u>
1 simulierter Magensaft	0	0	0	0	38,2
2 simulierte Darmflüssigkeit	1,9	12,3	21,6	99,7	76,8
3 desgleichen	4,6	41,8	51,9		98,1
4 desgleichen	7,8	79,7	89,8		99,3
5 desgleichen	12,5	99,0	99,6		

409841/1031

2415490

- 15 -

In Vergleichsrezeptur E ist das erfindungsgemäße darmlösliche Cellulosederivat Monoester einer mehrbasischen Säure ersetzt durch ein sowohl im Magensaft als auch der Darmflüssigkeit lösliches Cellulosederivat. In diesem Fall wird Kaliumchlorid vom simulierten Magensaft herausgelöst. Es zeigt sich also, daß bei oraler Gabe dieser überzogenen Tablette die Auflösung des Kaliumchlorids im Magensaft erfolgt und damit der Zweck der Erfindung nicht erreicht wird. Im Fall der Rezeptur A ist die Auflösungsgeschwindigkeit des Kaliumchlorids so gering, daß womöglich nicht die Gesamtmenge des aktiven Bestandteils im Körper absorbiert und ein Teil aus dem Körper ohne Absorption ausgeschieden wird. Im Fall der Rezeptur D ist die Auflösungsgeschwindigkeit sehr groß und die überzogene Tablette hat also keine Langzeitwirkung. Sie ist daher für den erfindungsgemäßen Zweck unbrauchbar.

Da bekanntlich die Verweilzeit von Nahrungsmitteln oder dergleichen im Dünndarm im allgemeinen 4 - 5 Stunden beträgt, zeigt sich deutlich, daß die unter Verwendung der erfindungsgemäßen Rezepturen B und C hergestellten überzogenen Tabletten sehr wirksam und geeignet sind als darmlöslich überzogene Tabletten mit allmählicher Freisetzung des Medikaments (Langzeitwirkung).

Beispiel 2

Überzogene Tabletten wurden in gleicher Weise wie in Beispiel 1 unter Verwendung der folgenden Überzugslösungen hergestellt und in gleicher Weise wie im Beispiel 1 getestet.

Rezeptur F

Celluloseacetatphthalat (Qual. CAP; Hersteller Wako Junyaku K.K.)

55 Teile

409841/1031

2415490

Acetylgruppe 20,1 Gew.%
Carboxybenzoylgruppe 35,1 Gew.%

Athylcellulose (Qual. STD-10; Hersteller
Dow Chemical Co.)

45 Teile

Athoxylgruppe 49,2 Gew.%

Dibutylphthalat

20 Teile

Methylenchlorid

600 Teile

Athanol

400 Teile

Rezeptur G

Hydroxypropylmethylcellulosephthalat
(Qual. HP-50; Hersteller Shinetsu Che-
mical Co.)

50 Teile

Hydroxypropoxylgruppe 7,9 Gew.%
Methoxylgruppe 23,1 Gew.%
Carboxybenzoylgruppe 22,3 Gew.%

Acetylcellulose (Qual. M-AC; Herstel-
ler Daicel K.K.: Acetylierungsgrad
(Essigsäuregehalt) = 54,9 Gew.%)

50 Teile

Triacetin

10 Teile

Aceton

800 Teile

Methanol

200 Teile

Rezeptur H

Hydroxypropylmethylcellulosehexahydro-
phthalat

58 Teile

Hydroxypropoxylgruppe 5,6 Gew.%
Methoxylgruppe 18,3 Gew.%
Hexahydrophthalylgruppe 38,2 Gew.%

Celluloseacetatbutyrat

42 Teile

Acetylgruppe 21,2 Gew.%
Butyrylgruppe 25,5 Gew.%

Triacetin

20 Teile

Aceton

900 Teile

Athanol

100 Teile

409841/1031

2415490

- 17 -

Rezeptur I

Äthylcellulosephthalat

57 Teile

Äthoxylgruppe 33,2 Gew.%

Carboxybenzoylgruppe 26,8 Gew.%

Celluloseacetatpropionat

43 Teile

Acetylgruppe 54,33 Gew.%

Propionylgruppe 8,2 Gew.%

Triacetin

20 Teile

Aceton

800 Teile

Äthanol

200 Teile

Die Ergebnisse des Kaliumchloridauflösetests an mit diesen Rezepturen hergestellten überzogenen Tabletten sind in der folgenden Tabelle 3 aufgeführt.

TABELLE 3

<u>Auflöseflüssigkeit</u>	<u>Gesamtbehandlungszeit (Std)</u>	<u>Verhältnis (%) des aus der überzogenen Tablette abgegebenen Kaliumchlorids</u>			
		<u>F</u>	<u>G</u>	<u>H</u>	<u>I</u>
simulierter Magensaft	1	0	0	0	0
simulierte Darmflüssigkeit	2	14,8	23,4	18,2	14,1
desgleichen	3	39,5	59,1	52,6	38,1
desgleichen	4	79,8	85,2	78,6	83,6
desgleichen	5	99,5	99,3	99,8	99,9

Beispiel 3

20 Teile einer 8%-igen Gelatinelösung wurden zu 100 Teilen gepulvertem Kaliumchlorid gegeben und die Mischung wurde mit einem Henschel-Mischer durchgeknetet und dann unter Verwendung eines Extruder-Granulators und eines Siebs mit einer Maschenweite von 1,2 mm granuliert. Das granuliertte Produkt wurde bei 50°C 6 Stunden lang in einem Lufttrockner getrocknet. Dann wurden 4 kg der so erhaltenen

409841/1031

Granulatkörner in eine Fließbeschichtungsvorrichtung gegeben, (Modell WSG-5; Hersteller Firma Glatt, Westdeutschland) und unter Verwendung der folgenden Überzugslösung beschichtet:

Überzugslösung K

Hydroxypropylmethylcellulosephthalat
(Qual. HP-50; Hersteller Shinetsu Chemical Co.)

40 Teile

Hydroxypropoxylgruppe 7,9 Gew.%

Methoxylgruppe 23,1 Gew.%

Carboxybenzoylgruppe 22,3 Gew.%

Äthylcellulose (Qual. STD-10; Hersteller Dow Chemical Co.)

32 Teile

Äthoxylgruppe 49,2 Gew.%

Methylenchlorid

600 Teile

Äthanol

400 Teile

5 Arten der überzogenen Körner, die sich hinsichtlich der Überzugsmenge unterschieden, (8,13,20,30, und 45 Gewichts-% bezogen auf das Gewicht der Körner vor dem Überziehen) wurden hergestellt und in gleichen Mengen miteinander gemischt. Je 500 mg der erhaltenen Mischung wurden in Hartgelatine kapseln gefüllt. Die Auflösungsgeschwindigkeit des Kaliumchlorids aus diesen Kapseln wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 1 beschrieben getestet und liefert die in Tabelle 4 angegebenen Ergebnisse.

TABELLE 4

<u>Auflösungs- flüssigkeit</u>	<u>Gesamtbehand- lungszeit (Std)</u>	<u>Anteil (%) des aufgelösten Kalium- chlorids</u>
simulierter Magensaft	1	0
simulierte Darmflüssigkeit	2	24,8
desgleichen	3	49,1
desgleichen	4	78,0
desgleichen	5	99,8

409841/1031

2415490

- 19 -

Beispiel 4

Da Acetyl-Sal-icylsäure (Aspirin E.WZ.) den Magen reizt und Magenstörungen als Nebenwirkungen haben kann, wird sie gewöhnlich in Form einer darmlöslich überzogenen Tablette verabreicht. Da Acetyl-Sal-icylsäure jedoch sobald sie in den Körper durch die Verdauungskanäle absorbiert ist sogleich wieder ausgeschieden wird, sollte zur Aufrechterhaltung einer bestimmten Konzentration im Blut dieses Arzneimittel in Form einer darmlöslich überzogenen Tablette, welche es allmählich freisetzt verabreicht werden. Dieses Beispiel erläutert die gute Brauchbarkeit der erfindungsgemäßen Überzugsmischung zur Herstellung solcher Acetyl-Sal-icylsäure-Tabletten.

Eine Mischung von 80 Teilen Acetyl-Sal-icylsäure und 20 Teilen Lactose wurde zu einer 15-%-igen Lösung von Polyvinylpyrrolidon in Isopropanol gegeben, und die Mischung wurde mit einem Henschel-Mischer durchgeknetet und anschließend unter Verwendung eines Extruder-Granulators und eines Siebs mit einer Maschenweite von 1,0 mm granuliert. Das granuliert Produkt wurde bei 50°C 6 Stunden lang in einem Luftrockner getrocknet. Die so erhaltenen Körner wurden mit einer in Tabelle 5 angegebenen Überzugslösung mittels einer Fließbeschichtungsvorrichtung (Modell WSG-5; Hersteller Firma Glatt, Westdeutschland) beschichtet. Die Menge aufgetragener Überzugsmischung, als Feststoffe gerechnet, betrug 15 Gewichts-% bezogen auf das Gewicht des Korns vor dem Beschichten.

409841/1031

2415490

- 20 -

TABELLE 5

Flüssige Überzugsmischung (Gewichtsteile)

L	M	N	O	P
18	24	30	36	42
42	36	30	24	13
15	15	15	15	15
600	600	600	600	600
400	400	400	400	400

Bestandteile

Celluloseacetatphthalat (Qual. CAP;
Hersteller Wako Janyaku K.K.)

Acetylgruppe 20,1 Gew. %
Carboxybenzoylgruppe 31,5 Gew. %

Äthylcellulose (Qual. STD+10; Her-
steller Dow Chemical Co.)

Äthoxylgruppe 49,2 Gew. %

Dibutylphthalat

Methylenchlorid

Äthanol

409841/1031

2415490

- 21 -

Alle so erhaltenen, unter Verwendung der Überzugslösungen mit den Rezepturen L bis P hergestellten Körner wurden in gleichen Mengen miteinander gemischt, je 500 mg der Mischung wurden in Hartgelatinekapseln gefüllt. Die Auflösungsgeschwindigkeit der Acetyl-Salicylsäure wurde bezüglich der so erhaltenen Kapseln wie in Beispiel 1, jedoc mit folgender Abwandlung bestimmt.

Die Bestimmung der Acetylsalicylsäure wurde durchgeführt, indem die Probelösung durch ein Papierfilter gefiltert wurde, 1 ml des Filtrats mit einer Pufferlösung (pH = 1,3) von KCl-HCl auf ein Gesamtvolumen von 50 ml verdünnt wurde und die Ultraviolett-Absorption unter Verwendung der ursprünglichen Auflösungsflüssigkeit als Vergleichslösung bestimmt wurde. Da die Acetylsalicylsäure während dieser Behandlung zum Teil hydrolysiert und in Salicylsäure umgewandelt wird, wurde die Auflösungsgeschwindigkeit der Acetylsalicylsäure berechnet auf der Basis der Mengen an Acetylsalicylsäure und Salicylsäure. Die Gehalte an Acetylsalicylsäure und Salicylsäure wurden bestimmt durch die Absorptionen bei den Absorptionsmaxima von 278 m μ bzw. 303 m μ . Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 6 aufgeführt.

TABELLE 6

<u>Auflösungs- flüssigkeit</u>	<u>Behandlungs- zeit (Std)</u>	<u>Gelöster Anteil (%) der Acetyl- salicylsäure</u>
simulierter Magen- saft	1	0
simulierte Darm- flüssigkeit	2	21,1
desgleichen	3	58,5
desgleichen	4	87,6
desgleichen	5	99,8

409841/1031

Patentansprüche

- ① Überzugsmittel für feste Arzneimittel, enthaltend (1) ein darm-lösliches Cellulosederivat mit Monoester-Bindungen mit einer mehr-basischen Säure und (2) ein in Verdauungsflüssigkeiten unlösliches Cellulosederivat, wobei das Mischungsverhältnis der Komponente (1) zur Komponente (2) 30 - 70 Gewichts-% zu 70 - 30 Gewichts-% be-trägt.
2. Überzugsmittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Mischungsverhältnis der Komponente (1) zur Komponente (2) 40 - 60 Gewichtsprozent zu 60 - 40 Gewichts-% beträgt.
3. Überzugsmittel nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß als Komponente (1) wenigstens eine Verbindung aus der Gruppe Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Celluloseacetatphthalat, Äthylcellulosephthalat, Hydroxypropylmethylcellulosesuccinat, Cel-luloseacetatsuccinat, Hydroxypropylmethylcellulosehexahydrophtha-lat, Celluloseacetathexahydrophthalat und Hydroxypropylmethylcel-lulosetrimellitat ausgewählt ist.
4. Überzugsmittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekenn-zeichnet, daß als Komponente (2) wenigstens eine aus der Gruppe Äthylcellulose, Acetylcellulose, Nitrocellulose, Celluloseacetat-butyrat und Celluloseacetatpropionat ausgewählt ist.
5. Überzugsmittel nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Komponente (1) Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und die Komponente (2) Äthylcellulose sind.
6. Überzugsmittel nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet,

409841/1031

daß die Komponente (1) Celluloseacetatphthalat und die Komponente (2) Äthylcellulose sind.

7. Überzugsmittel nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Komponente (1) Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und die Komponente (2) Acetylcellulose sind.

8. Überzugsmittel nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Komponente (1) Hydroxypropylmethylcellulosehexahydrophthalat und die Komponente (2) Celluloseacetatbutyrat sind.

9. Überzugsmittel nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Komponente (1) Äthylcellulosephthalat und die Komponente (2) Celluloseacetatpropionat sind.

10. Überzugsmittel nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel in einem Lösungsmittelgemisch gelöst ist, das wenigstens ein Lösungsmittel aus der Gruppe Methylenchlorid, Aceton und Äthylacetat und wenigstens ein Lösungsmittel aus der Gruppe Methanol, Äthanol und Isopropanol enthält.

11. Verfahren zum Herstellen einer darmlöslichen (enterischlöslichen) Arzneimittelzubereitung, dadurch gekennzeichnet, daß ein festes Arzneimittel mit dem Überzugsmittel nach einem der Ansprüche 1 bis 10 überzogen wird.

12. Verwendung eines Überzugsmittels nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Beschichtung eines festen Arzneimittels, um dieses in eine darmlösliche Form zu bringen.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.